

Aus der Abteilung für Experimentelle Pathologie
der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein

Circadiane Aktivitätsschwankungen der Rattenschilddrüse
unter Kontrollbedingungen und nach Stimulation mit TSH

Histometrische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
U L R I C H S T E H L E
aus Worms

Mainz

1979

Aus der Abteilung für Experimentelle Pathologie
der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein

Circadiane Aktivitätsschwankungen der Rattenschilddrüse
unter Kontrollbedingungen und nach Stimulation mit TSH

Histometrische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
U L R I C H S T E H L E
aus Worms

Mainz

1979

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. R. Wolf

1. Gutachter:

Professor Dr. med. H. Stötzer

2. Gutachter:

Professor Dr. med. K. Paulini



Meinen Eltern

I N H A L T

I. ZUSAMMENFASSUNG

II. EINLEITUNG

III. MATERIAL UND METHODE

A. Vorversuch

B. Hauptversuch

1. Tiermaterial und Haltung der Tiere
2. Versuchsanordnung
3. Gewinnung der Präparate
4. Histometrische Untersuchungen
5. Statistische Auswertung

IV. ERGEBNISSE

1. Verhalten der Tiere
2. Körpergewicht
3. Schilddrüsengewicht
4. Höhe des Schilddrüsenepithels
 - a. Kontrolltiere
 - b. Mit TSH behandelte Tiere
 - c. Gegenüberstellung Kontrolltiere - behandelte Tiere

V. DISKUSSION

1. Allgemeines
2. Schilddrüsengewicht
3. Epithelhöhe
4. Messung der Kerngrößen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0082

I. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Untersuchung der Frage, ob sich die Epithelhöhe der Rattenschilddrüse im Sinne eines circadianen Rhythmus ändert, wurden 180 Kontrolltiere und 180 mit TSH (Dosis: 2 x 0,2 I.E. pro 100 g Körpergewicht s.c.) behandelte Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten getötet und untersucht. Die Versuchsdauer betrug 72 Stunden, d.h. es wurden drei aufeinanderfolgende Tage erfaßt. Alle vier Stunden wurden 10 Kontrolltiere und 10 behandelten Tiere seziiert, die Schilddrüsen gewogen und fixiert. Die Epithelhöhe wurde bei 500-facher Vergrößerung mit einem Reichert-Visopan-Mikroskop gemessen.

Ergebnisse

1. Das Gewicht der Schilddrüsen nahm durch die Behandlung um durchschnittlich 6,5 mg ($\hat{=}$ 30 %) zu, es wurde kein signifikanter circadianer Rhythmus gefunden.

2. Die Epithelhöhe zeigt ausgeprägte Tagesschwankungen:

a) unbehandelte Tiere

Maxima: 12.00 Uhr (durchschnittl. Epithelhöhe 9,87 μ m)

0.00 Uhr (durchschnittl. Epithelhöhe 9,88 μ m)

Minima: 8.00 Uhr (durchschnittl. Epithelhöhe 8,41 μ m)

20.00 Uhr (durchschnittl. Epithelhöhe 8,19 μ m)

b) Mit TSH behandelte Tiere

Maxima: 12.00 Uhr (durchschnittl. Epithelhöhe 10,74 μm)

0.00 Uhr (durchschnittl. Epithelhöhe 10,92 μm)

Minima: 8.00 Uhr (durchschnittl. Epithelhöhe 9,45 μm)

20.00 Uhr (durchschnittl. Epithelhöhe 9,10 μm)

Nach einem biomathematischen Modell angefertigte Kurven zeigen einen sinusförmigen Verlauf und weisen pro Tag zwei Maxima sowie zwei Minima etwa zu den o.a. Zeiten auf. Die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Epithelhöhe der Schilddrüse ist uneinheitlich: ausgeprägt ist die Erhöhung des Epithels 36 Stunden nach Applikation des Hormons nur in den zentralen Bereichen des Organes.

Die Kurve der mit TSH behandelten Tiere verläuft über den gesamten Versuchszeitraum parallel zu der der Kontrollen, das Epithel ist konstant 0,9 μm ($\pm 10\%$) höher. Der epithelerhöhende Effekt des thyreotropen Hormons ist unabhängig vom Zeitpunkt der Applikation. Es konnte somit bewiesen werden, daß die Aktivität der Rattenschilddrüse - an den Veränderungen der Epithelhöhe ablesbar - einem circadianen Rhythmus unterliegt. Diese rhythmische Aktivitätsschwankung bleibt auch nach exogener Stimulation mit TSH erhalten.

II. EINLEITUNG

Schon im Jahr 1796 forderte der deutsche Arzt HUFELAND in seiner Schrift "Makrobiotik, oder die Kunst, sein Leben zu verlängern", der Mensch müsse "mit den natürlichen Rhythmen seiner Umgebung in Einklang stehen, um eine möglichst hohe Lebenserwartung zu haben".

Vor mehr als 100 Jahren beschrieb der Tübinger Polikliniker JÜRGENSEN tagesperiodische Schwankungen der Körpertemperatur des Menschen (siehe ASCHOFF, 1973). AGREN und JORPES (1931) sowie HOLMGREN (1936) stellten erstmals mit morphologischen Methoden tagesperiodische Schwankungen des Glykogengehaltes der Rattenleber fest.

1973 faßt SCHOFF die bis dahin gewonnen Erkenntnisse der noch jungen Chronobiologie zusammen:

"Tagesperiodische Schwankungen der Struktur, der physiologischen Funktion und des Verhaltens gehören zu den charakteristischen Eigenschaften aller Organismen vom Einzeller bis zum Primaten".

Das Messen physiologischer Vorgänge (LOHMANN, 1968) und das Verabreichen von Arzneimitteln (HALBERG, 1974) ohne Berücksichtigung circadianer Schwankungen der betroffenen Funktionen beinhaltet einen großen Unsicherheitsfaktor!

Das gleiche gilt für Laboratoriumstiere und Ergebnisse aus Tierversuchen: Wenn Werte bei unbehandelten Tieren, die unter optimalen äußeren Bedingungen gehalten werden, trotzdem beträchtlich schwanken, so kann die Vernachlässigung des Zeitfaktors dafür die Ursache sein (VON MAYERSBACH, 1967).

Viele Parameter wurden bisher gemessen und Biorhythmen festgestellt, doch der "Pilotrhythmus" (VON MAYERSBACH, 1967) bzw. "Basisoszillator" (LOHMANN, 1968) oder das "Uhrwerk" (AXELROD, 1975) des Organismus konnten nicht lokalisiert werden.

Besonders für Funktionen des Endokriniums sind rhythmische Tagesschwankungen festgestellt worden; das bekannteste Beispiel ist die Cortisolbildung. Hier wird bereits in der klinischen Medizin berücksichtigt, daß die höchsten Plasma-Cortisolwerte physiologischerweise vormittags gefunden werden. Für die Substitutionstherapie bedeutet dies, daß ein optimaler Behandlungserfolg nur unter Berücksichtigung dieser Tatsache zu erreichen ist.

Für die Schilddrüse konnte trotz vielfacher Untersuchungen noch nicht übereinstimmend festgestellt werden, ob ihr Aktivitätszustand tagesrhythmischen Schwankungen unterliegt. Anhand von Untersuchungen des TSH-Blutspiegels

stellt J. WEEKE (1973) beim Menschen einen TSH-Blutspiegel fest, der nachts signifikant höher ist als tagsüber.

1975 stellten A. WEEKE und J. WEEKE bei Patienten mit endogener Depression eine Störung der TSH-Tagesschwankungen fest. Ein Jahr vorher war von VIGNERI und D'AGATA das Vorhandensein von Tagesschwankungen des TSH beim Menschen abgelehnt worden.

Leichter als am Menschen, dessen endokrine Organe und vor allem die Schilddrüse vielen exogenen Störfaktoren ausgesetzt sind, lassen sich am standardisierten Versuchstier reproduzierbare Ergebnisse erzielen. Einfach und damit sicher ist die morphologische Methode zur Beurteilung der Schilddrüsenaktivität, weil bekannt ist, daß die Epithelhöhe mit dem Aktivitätszustand des Organes direkt korreliert (BARGMANN, 1971; NEUMANN, 1963; WATZKA, 1934, MESSOW, 1973 u.a.).

Nachdem STÖTZER (1975, 1976) die Altersabhängigkeit der Morphokinetik der Schilddrüse untersucht hatte, tauchte die Frage nach morphologisch faßbaren circadianen Schwankungen der Schilddrüsenaktivität auf. Nach einem orientierenden Vorversuch wurde die Fragestellung für den Hauptversuch festgelegt:

1. Ändert sich die Epithelhöhe der Rattenschilddrüse circadian?
2. Wie verhält sich ein eventueller Rhythmus bei Stimulation mit TSH?

III. MATERIAL UND METHODE

A. Vorversuch

Im Vorversuch wurden 40 männliche Albino-Ratten des Stammes Chbb:THOM(SPF) aus der Versuchstierzucht der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riß verwendet.

Die Ratten wurden in zwei Gruppen zu je 20 Tieren eingeteilt:

20 Tiere zur Injektion mit TSH* und 20 Tiere als Kontrolle. Alle Tiere erhielten zwei Injektionen TSH bzw. physiologische NaCl-Lösung in einer Dosis von 0,1 ml/100 g Körpergewicht (0,1 ml Thyreostimulin $\hat{=}$ 1 I.E. TSH).

Die Hälfte jeder Tiergruppe wurde um 8.00 Uhr und die andere Hälfte um 20.00 Uhr getötet und die Schilddrüse entnommen. Um einen geeigneten zeitlichen Abstand zwischen den Injektionen für den Hauptversuch zu finden, wurde dieser im Vorversuch variiert. Bei je 5 Tieren jeder Gruppe wurden als Abstand zwischen den beiden Injektionen 12 bzw. 24 Stunden gewählt. Die Tötung erfolgte bei jeder Gruppe 12 Stunden nach der zweiten Injektion.

* Thyreostimulin® der Firma Organon (München)

Bei der Auswertung der Meßergebnisse nach der noch zu beschreibenden Methode zeigte sich, daß der 24-Stunden-Abstand zwischen den beiden Injektionen bei gleicher Dosis und gleichem Tötungszeitpunkt eine stärkere Erhöhung des Epithels ergab.

Die Ergebnisse des Vorversuchs ließen eine detaillierte Untersuchung der Epithelhöhe zu verschiedenen Tageszeiten als gerechtfertigt erscheinen.

B. Hauptversuch

1. Tiermaterial und Haltung der Tiere

Der Hauptversuch wurde im Juli 1975 durchgeführt. Als Versuchstiere wurden 360 männliche Albino-SPF-Ratten des gleichen Stammes wie im Vorversuch verwendet.

Es wurden nur männliche Tiere verwendet, weil vergleichende Versuche von EGGERT (1938) und SAWASAKI (1955) gezeigt hatten, daß sich das morphologische Bild der Schilddrüse in Abhängigkeit vom Sexualzyklus deutlich verändert und daß östrogene Hormone die Wirkung von thyreotropem Hormon bemerkenswert verstärken (BOGUTH und FRENZEL, 1965).

Die Tiere waren zu Versuchsbeginn 16 Wochen alt, d.h. am Ende ihrer Wachstumsperiode (WIDDOWSON und KENNEDY, 1962; WENZEL, 1971). Nach einer Akklimatisationszeit von zwei Wochen wurden sie in den Versuch genommen. Ihr durchschnittliches Körpergewicht betrug bei Versuchsbeginn $410 \text{ g} \pm 20$.

Die Haltung erfolgte einzeln in Makrolonkäfigen des Types III mit einer Grundfläche von 835 cm^2 in fensterlosen, vollklimatisierten Räumen, wobei die Raumtemperatur $23^{\circ}\text{C} \pm 1$ und die relative Luftfeuchtigkeit $55 \% \pm 3$ betrugen.

Um einen gleichmäßigen Lichteinfluß zu erzielen, wurde die oberste Käfigreihe nicht besetzt und zusätzlich mit Pappe abgedeckt.

So kam für alle Tiere gleichmäßig eine mittlere Beleuchtungsstärke von 60 Lux zustande. Der Hell-Dunkel-Rhythmus betrug 12:12 Stunden, und zwar von 6.00 bis 18.00 Uhr hell und von 18.00 bis 6.00 Uhr dunkel. Als Standardfutter erhielten die Tiere Altromin[®] der Firma Altrogge, Lage/Lippe.

2. Versuchsanordnung

Die 360 Tiere wurden in 36 Versuchsgruppen zu je 10 Tieren eingeteilt und fortlaufend nummeriert. Davon wurden

18 Gruppen = 180 Tiere mit Thyreostimulin® behandelt.
Die andere Hälfte erhielt physiologische Kochsalzlösung
(siehe Tabelle 1).

Im Abstand von 4 Stunden, beginnend um 20.00 Uhr, über
72 Stunden erhielten je 10 Tiere eine Injektion von
0,2 ml/100 g Körpergewicht TSH subcutan und je 10 Tiere
physiologische NaCl-Lösung des gleichen Volumens
(0,2 ml TSH $\hat{=}$ 2 I.E. oder 20 Meerschweinchen- oder
Heyl-Laqueur-Einheiten). Nach 24 Stunden erhielten
die Tiere die gleiche Dosis noch einmal.

Jeweils 12 Stunden nach der zweiten Injektion wurden
die Ratten seziert. Es wurden immer zuerst die Kontroll-
tiere und dann die mit TSH behandelten Tiere getötet.
Das Körpergewicht wurde nach jeder Injektion und vor
der Obduktion bestimmt.

Die Applikations- und Sektionszeiten sind aus Tabelle 1
ersichtlich.

Tabelle 1:

Behandlungs- und Sektionsplan (Tiernummern)

Uhrzeit	1. Injektion		2. Injektion		Sektion	
	NaCl	TSH	NaCl	TSH	NaCl	TSH
20.00	1- 10	181-190				
0.00	11- 20	191-200				
4.00	21- 30	201-210				
8.00	31- 40	211-220				
12.00	41- 50	221-230				
16.00	51- 60	231-240				
20.00	61- 70	241-250	1- 10	181-190		
0.00	71- 80	251-260	11- 20	191-200		
4.00	81- 90	261-270	21- 30	201-210		
8.00	91-100	271-280	31- 40	211-220	1- 10	181-190
12.00	101-110	281-290	41- 50	221-230	11- 20	191-200
16.00	111-120	291-300	51- 60	231-240	21- 30	201-210
20.00	121-130	301-310	61- 70	241-250	31- 40	211-220
0.00	131-140	311-320	71- 80	251-260	41- 50	221-230
4.00	141-150	321-330	81- 90	261-270	51- 60	231-240
8.00	151-160	331-340	91-100	271-280	61- 70	241-250
12.00	161-170	341-350	101-110	281-290	71- 80	251-260
16.00	171-180	351-360	111-120	291-300	81- 90	261-270
20.00			121-130	301-310	91-100	271-280
0.00			131-140	311-320	101-110	281-290
4.00			141-150	321-330	111-120	291-300
8.00			151-160	331-340	121-130	301-310
12.00			161-170	341-350	131-140	311-320
16.00			171-180	351-360	141-150	321-330
20.00					151-160	331-340
0.00					161-170	341-350
4.00					171-180	351-360

3. Gewinnung der Präparate

Die Tiere wurden mit 0,1 ml/100 g Körpergewicht Pento-
barbital narkotisiert und entblutet. Danach wurden
beide Schilddrüsenlappen entnommen und deren Frisch-
gewichte mit einer elektronischen Waage bestimmt.
Anschließend erfolgte die Fixierung in 10%iger gepuffer-
ter Formalinlösung und die Einbettung in Paraplast.
Mit einem Schlittenmikrotom wurden Schnitte von 4-6 μ m
angefertigt, wobei darauf geachtet wurde, daß sie je-
weils etwa aus der Mitte des Schilddrüsenlappens stammten.
Aus biometrischen Gründen wurden aus jeder Tiergruppe
von fünf Tieren der rechte und von fünf Tieren der
linke Schilddrüsenlappen für die Messungen verwendet.
Außerdem wurde - um einen Seitenvergleich zu ermöglichen -
bei jedem 10. Tier an beiden Schilddrüsenlappen gemessen.
Die Färbung der Schnitte erfolgte mit Azan, da sich
im Vorversuch gezeigt hatte, daß mit dieser Methode
die äußere Epithelgrenze der Follikel gut bestimmbar
ist.

4. Histometrische Untersuchungen

Die Epithelhöhe wurde mit einem Reichert-Visopan-Mikroskop
gemessen.

Die Mattscheibe, auf die das Bild mit 500-facher Vergrößerung projiziert wurde, war mit einem Gitternetz überzogen, das 25 Schnittpunkte aufwies. Die Einstellung der Bilder erfolgte von der Übersichtsvergrößerung aus. Bei den Kontrolltieren wurden auf drei Schnitten je zwei Bilder eingestellt (Abb. 1).

Der Vorversuch hatte gezeigt, daß an den aktivierten Schilddrüsen viele Messungen nötig sind, um einen verlässlichen Mittelwert zu erhalten, da diese - morphologisch sichtbar - sehr inhomogen auf TSH reagieren. Also wurden bei den behandelten Tieren auf je drei Schnitten drei Bilder eingestellt (siehe Skizze), zwei davon etwa an korrespondierenden Stellen zur Kontrolle und ein Bild im Zentrum des Schnittes, wo die Wirkung des TSH auf die Epithelhöhe am stärksten ist (PONSE, 1951). Jeder Follikel, auf den ein Schnittpunkt des Gitternetzes fiel, wurde gemessen.

Im Durchschnitt wurden so pro Bild 10 Follikel gemessen, also pro Kontrolltier etwa 60 und pro TSH-stimuliertes Tier etwa 90 Follikel.

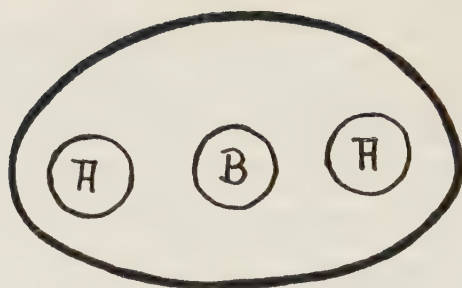


Abb. 1: Schnitt durch einen Schilddrüsenlappen.

Bei den Kontrolltieren wurde an den mit A bezeichneten Stellen gemessen, bei den behandelten zusätzlich im Zentrum bei B.

Die mittlere Epithelhöhe eines einzelnen Follikels wurde wie folgt berechnet:

Der längste äußere und der dazugehörige innere Durchmesser sowie senkrecht daraufstehend der äußere und innere Durchmesser eines Follikels wurden gemessen (Abb. 2).

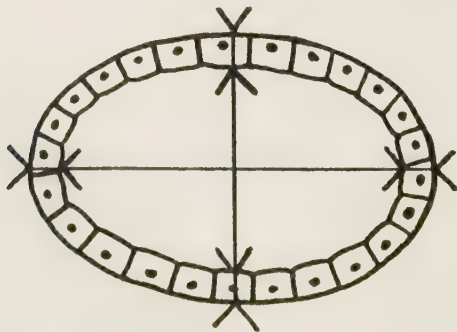


Abb. 2: Verfahren zur Messung der Epithelhöhe.

Die Differenz äußerer - innerer Durchmesser ergab die doppelte Epithelhöhe. Da mit diesem Meßverfahren zwei mittlere Epithelhöhen pro Follikel ermittelt wurden, wurde der Mittelwert aus beiden als mittlere Epithelhöhe des Follikels angenommen.

Die gleiche Methode wurde von MESSOW, MATTHIESEN und DYCKA (1973) und STÖTZER (1976) beschrieben.

Den Ergebnissen liegen insgesamt 118.800 Einzelmessungen zugrunde.

5. Statistische Auswertung:"

Aus den 60 bzw. 90 Follikel-Mittelwerten wurde ein tierindividueller Mittelwert errechnet, der als Ausgangswert für die weiteren Berechnungen diene. Bei den TSH-Tieren wurden die 30 Follikel, die im zentralen

:" Mein besonderer Dank für die freundliche Unterstützung gilt Herrn Dr. Knappen und seinen Mitarbeitern von der Arbeitsgruppe Biometrie der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein.

Bereich der Schnitte gemessen wurden, auch gesondert betrachtet.

Für Kontrolltiere und für behandelte Tiere wurden je Zeitpunkt die beschreibenden Statistiken ermittelt: Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung SD, Stichprobenumfang n. Da im Bartlett-Test eine deutliche Inhomogenität der Varianzen gefunden wurde ($p < 0,001$), erfolgten die Mittelwertsvergleiche mit dem von SNEDECOR und COCHRAN (1967) angegebenen Test, der inhomogene Varianzen berücksichtigt.

Die für die Mittelwertsvergleiche angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten sind vergleichsbezogen. Weiterhin wurde den an den Meßzeitpunkten entstandenen Punktwolken (jeder Punkt repräsentierte einen tierindividuellen Mittelwert) nach der Formel

$$Y = p_1 + p_2X + p_3e^{p_4X} (\sin (p_5X + p_6))$$

eine Zeit-Wirkungskurve angepaßt (KNAPPEN, im Druck).

IV. ERGEBNISSE

Verhalten der Tiere

Das Verhalten der mit durchschnittlich $2 \times 8,6$ I.E. TSH behandelten Tiere unterschied sich nicht von dem der Kontrollen.

Körpergewicht

Das Körpergewicht der Ratten änderte sich während der Versuchsdauer nur unwesentlich, wobei zwischen Kontrolltieren und behandelten Tieren kein Unterschied festzustellen war.

Schilddrüsengewicht

Die Angaben beziehen sich auf das Gewicht von Thyreoidea mit Epithelkörperchen. Nach GLIMSTEDT (1942) und NEUMANN (1963) beträgt das Gewicht der Parathyreoidea konstant etwa $1/100$ des Gewichtes der Thyreoidea und kann somit statistisch vernachlässigt werden.

Das mittlere Schilddrüsengewicht der Kontrolltiere betrug

19,31 mg ($\hat{=}$ 5 mg/100 g Körpergewicht), das der behandelten lag mit durchschnittlich 25,90 mg ($\hat{=}$ 6 mg/100 g Körpergewicht) signifikant ($p < 0,01$) darüber (siehe Tab. 2 und 3).

Tabelle 2:

Schilddrüsengewicht (mg) der Kontrolltiere

Tag	Uhrzeit	$\bar{x}$	SD
1	8.00	20,09	3,34
1	12.00	18,33	3,03
1	16.00	19,02	4,14
1	20.00	20,31	2,04
1	0.00	15,87	2,21
1	4.00	16,88	3,05
2	8.00	19,93	2,45
2	12.00	20,68	2,45
2	16.00	20,72	3,78
2	20.00	21,62	2,39
2	0.00	19,60	4,07
2	4.00	22,75	2,19
3	8.00	22,53	3,38
3	12.00	18,90	2,07
3	16.00	20,74	1,61
3	20.00	15,53	2,03
3	0.00	15,93	2,30
3	4.00	18,13	2,14

Gruppenmittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichung SD,

Stichprobenumfang $n = 10$

Tabelle 3:

Schilddrüsengewicht (mg) der mit TSH behandelten Tiere

Tag	Uhrzeit	$\bar{x}$	SD
1	8.00	25,99	4,73
1	12.00	26,99	4,50
1	16.00	26,87	3,64
1	20.00	27,44	2,78
1	0.00	20,83	1,58
1	4.00	23,75	2,21
2	8.00	25,76	3,29
2	12.00	24,79	3,29
2	16.00	26,48	2,34
2	20.00	27,03	3,93
2	0.00	29,12	2,88
2	4.00	30,20	2,84
3	8.00	26,18	5,47
3	12.00	24,42	2,26
3	16.00	26,63	4,08
3	20.00	25,18	3,58
3	0.00	21,93	2,84
3	4.00	26,66	3,11

Gruppenmittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichung SD,

Stichprobenumfang $n = 10$

Höhe des Schilddrüsenepithels

a) Kontrolltiere

Während der drei Versuchstage verändert sich die Epithelhöhe der unbehandelten Ratten im Sinne eines biphasischen circadianen Rhythmus.

Am höchsten ist das Epithel mit durchschnittlich $9,87\text{ }\mu\text{m}$ bzw. $9,88\text{ }\mu\text{m}$ bei den um 12.00 Uhr und um 0.00 Uhr getöteten Tieren.

Epithelhöhenminima finden sich um 8.00 Uhr ($8,41\text{ }\mu\text{m}$) und um 20.00 Uhr ($8,19\text{ }\mu\text{m}$) eines jeden Versuchstages (Tab. 4 und 5; Abb. 5 und 6).

Es wurde unter Kontrollbedingungen eine durchschnittliche Epithelhöhe von $9,08\text{ }\mu\text{m}$ ermittelt.

Tabelle 4:

Kontrolltiere

Tierindividuelle Epithelhöhenwerte, Zeitgruppenmittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD)

Versuchs- tag	Tier Nr.	8.00	Tier Nr.	12.00	Tier Nr.	16.00	Tier Nr.	20.00	Tier Nr.	0.00	Tier Nr.	4.00
1.	1	8,52	11	10,42	21	10,77	31	8,10	41	9,45	51	10,32
	2	8,76	12	9,06	22	9,64	32	7,70	42	9,18	52	10,24
	3	9,02	13	10,90	23	11,03	33	8,50	43	9,29	53	10,31
	4	8,62	14	9,92	24	9,37	34	8,73	44	11,18	54	7,97
	5	9,36	15	10,34	25	10,78	35	8,91	45	9,11	55	8,53
	6	8,15	16	10,26	26	9,04	36	8,60	46	10,31	56	9,13
	7	9,72	17	9,71	27	8,87	37	8,48	47	10,12	57	9,30
	8	9,15	18	10,24	28	9,75	38	8,63	48	9,27	58	9,32
	9	9,45	19	10,19	29	9,93	39	8,91	49	9,78	59	7,94
	10	8,39	20	9,12	30	10,35	40	8,90	50	11,35	60	8,55
	MW	8,91	MW	10,02	MW	9,95	MW	8,55	MW	9,90	MW	9,16
	SD	0,51	SD	0,58	SD	0,76	SD	0,39	SD	0,82	SD	0,92
2.	61	7,75	71	9,89	81	9,88	91	9,53	101	11,16	111	8,90
	62	7,83	72	9,89	82	10,42	92	8,28	102	10,72	112	8,30
	63	8,26	73	9,93	83	7,79	93	8,17	103	10,07	113	8,32
	64	8,31	74	9,42	84	10,54	94	7,92	104	10,42	114	8,78
	65	7,81	75	9,48	85	9,74	95	8,03	105	9,83	115	8,69
	66	7,72	76	9,17	86	9,77	96	9,40	106	9,87	116	9,14
	67	7,96	77	8,38	87	9,11	97	8,00	107	10,05	117	8,10
	68	8,37	78	8,79	88	9,02	98	8,02	108	9,37	118	8,56
	69	7,81	79	11,22	89	10,16	99	8,45	109	10,81	119	8,27
	70	8,36	80	10,11	90	10,24	100	8,47	110	11,28	120	8,72
	MW	8,12	MW	9,63	MW	9,67	MW	8,43	MW	10,36	MW	8,58
	SD	0,33	SD	0,78	SD	0,83	SD	0,58	SD	0,62	SD	0,33
3.	121	8,42	131	9,81	141	8,77	151	8,04	161	8,13	171	8,36
	122	8,22	132	9,77	142	8,56	152	6,83	162	8,00	172	8,64
	123	8,13	133	9,95	143	8,20	153	7,42	163	9,62	173	8,56
	124	8,37	134	10,12	144	10,17	154	7,87	164	8,95	174	8,25
	125	8,20	135	9,81	145	8,95	155	7,82	165	9,49	175	8,22
	126	9,12	136	10,21	146	7,22	156	7,44	166	11,33	176	8,13
	127	8,13	137	9,25	147	8,38	157	7,60	167	9,32	177	8,29
	128	7,93	138	9,88	148	8,32	158	7,62	168	10,00	178	8,07
	129	7,89	139	10,29	149	8,74	159	7,39	169	9,45	179	9,50
	130	7,49	140	10,69	150	8,43	160	7,91	170	9,44	180	9,03
	MW	8,19	MW	9,98	MW	8,57	MW	7,59	MW	9,37	MW	8,50
	SD	0,42	SD	0,38	SD	0,73	SD	0,35	SD	0,94	SD	0,45

Tabelle 5:

Uhrzeit Versuchstag	8.00	12.00	16.00	20.00	0.00	4.00	Tages- mittelwerte
1.	8,91	10,02	9,95	8,55	9,90	9,16	9,42
2.	8,12	9,63	9,67	8,43	10,36	8,58	9,13
3.	8,19	9,98	8,57	7,59	9,37	8,50	8,70
Uhrzeit- mittelwerte	8,41	9,87	9,40	8,19	9,88	8,75	9,08

Zeitgruppenmittelwerte der Kontrolltiere

Die rechts stehenden Zeilenmittelwerte geben die durchschnittliche Epithelhöhe eines jeden Versuchstages an.

Die unter den Spalten stehenden Uhrzeitmittelwerte zeigen die mittlere, zum jeweiligen Zeitpunkt gemessene Epithelhöhe ohne Berücksichtigung des Versuchstages.

Im rechten unteren Kästchen ist die durchschnittliche Epithelhöhe aller unbehandelten Tiere ablesbar: 9,08 μm .

b) Mit TSH behandelte Tiere

Die in peripheren Abschnitten des Schilddrüsenlappens (Abb. 1, A) gemessene Epithelhöhe unterscheidet sich nicht nennenswert von derjenigen der Kontrollen (Abb. 3 und 4): Bei erhaltenem Rhythmus zeigt sich kaum ein epithelerhöhender Effekt des Hormons.

In zentralen Abschnitten (Abb. 1, B) gemessene Werte zeigen jedoch eine ausgesprochene Erhöhung des Epithels bei ebenfalls intaktem Rhythmus.

Faßt man beide Bezirke der aktivierten Schilddrüse zum repräsentativen Mittelwert für die behandelten Tiere zusammen, so ergibt sich eine Kurve, die den gleichen Tagesschwankungen unterliegt wie diejenige der Kontrollen: Maxima (10,74 μm bzw. 10,92 μm) bei 12.00 Uhr und 0.00 Uhr, Minima (9,45 μm bzw. 9,10 μm) bei 8.00 Uhr und 20.00 Uhr (Tab. 6 und 7; Abb. 3 und 4).

Die mittlere Epithelhöhe aller behandelten Tiere beträgt 9,98 μm .

Tabelle 6:

Mit TSH behandelte Tiere**

Tierindividuelle Epithelhöhenwerte, Zeitgruppenmittelwerte (MW)
und Standardabweichung (SD)

Versuchs- tag	Tier Nr.	8.00	Tier Nr.	12.00	Tier Nr.	16.00	Tier Nr.	20.00	Tier Nr.	0.00	Tier Nr.	4.00
1.	181	9,55	191	10,37	201	10,39	211	8,60	221	10,98	231	9,51
	182	9,47	192	10,76	202	11,17	212	8,78	222	11,19	232	9,60
	183	9,59	193	11,03	203	10,38	213	9,31	223	10,94	233	9,42
	184	9,62	194	10,69	204	10,09	214	9,42	224	10,22	234	9,44
	185	9,49	195	10,17	205	10,15	215	9,67	225	10,11	235	9,30
	186	9,76	196	10,79	206	10,13	216	9,64	226	10,53	236	9,43
	187	9,57	197	11,04	207	9,69	217	8,47	227	11,16	237	9,48
	188	9,58	198	10,95	208	10,15	218	9,81	228	10,56	238	9,59
	189	9,56	199	11,14	209	10,35	219	9,89	229	10,46	239	9,39
	190	9,48	200	10,80	210	10,26	220	9,32	230	10,26	240	9,72
	MW	9,57	MW	10,77	MW	10,28	MW	9,29	MW	10,64	MW	9,49
	SD	0,08	SD	0,31	SD	0,37	SD	0,51	SD	0,40	SD	0,12
2.	241	8,99	251	10,75	261	9,46	271	8,79	281	11,03	291	10,36
	242	9,04	252	10,87	262	9,49	272	8,99	282	10,91	292	10,37
	243	9,07	253	10,76	263	9,37	273	8,99	283	11,02	293	10,46
	244	9,18	254	10,97	264	9,81	274	9,16	284	11,11	294	10,37
	245	9,55	255	10,59	265	9,09	275	9,83	285	11,11	295	10,22
	246	9,36	256	10,23	266	9,44	276	9,43	286	11,29	296	10,27
	247	9,16	257	10,86	267	9,44	277	8,90	287	11,31	297	10,48
	248	9,19	258	10,75	268	9,56	278	8,90	288	11,19	298	10,28
	249	9,24	259	10,84	269	9,26	279	9,21	289	10,91	299	10,36
	250	9,25	260	10,88	270	9,49	280	9,02	290	10,88	300	10,45
	MW	9,20	MW	10,75	MW	9,44	MW	9,12	MW	11,08	MW	10,36
	SD	0,16	SD	0,21	SD	0,19	SD	0,32	SD	0,15	SD	0,09
3.	301	9,46	311	10,60	321	9,53	331	8,94	341	11,23	351	9,84
	302	9,50	312	10,61	322	9,44	332	8,88	342	11,13	352	9,89
	303	9,15	313	10,36	323	9,45	333	9,03	343	11,09	353	9,87
	304	9,62	314	11,08	324	9,63	334	8,87	344	10,81	354	10,02
	305	9,77	315	10,73	325	9,63	335	8,78	345	11,03	355	10,09
	306	9,69	316	10,83	326	9,57	336	9,09	346	10,85	356	10,19
	307	9,70	317	10,82	327	9,34	337	8,91	347	11,27	357	9,83
	308	9,69	318	10,59	328	9,36	338	8,94	348	11,16	358	9,92
	309	9,66	319	10,65	329	9,46	339	8,88	349	11,01	359	10,06
	310	9,66	320	10,60	330	9,57	340	8,76	350	10,85	360	10,10
	MW	9,59	MW	10,69	MW	9,50	MW	8,91	MW	11,04	MW	9,98
	SD	0,18	SD	0,19	SD	0,10	SD	0,10	SD	0,16	SD	0,13

** Es handelt sich um die "TSH-Durchschnittswerte" (vgl. Abb. 6).

Tabelle 7:

Uhrzeit Versuchstag	8.00	12.00	16.00	20.00	0.00	4.00	Tages- mittelwerte
1.	9,57	10,77	10,28	9,29	10,64	9,49	10,01
2.	9,20	10,75	9,44	9,11	11,08	10,36	9,99
3.	9,59	10,69	9,50	8,91	11,04	9,98	9,95
Uhrzeit- mittelwerte	9,45	10,74	9,74	9,10	10,92	9,94	9,98

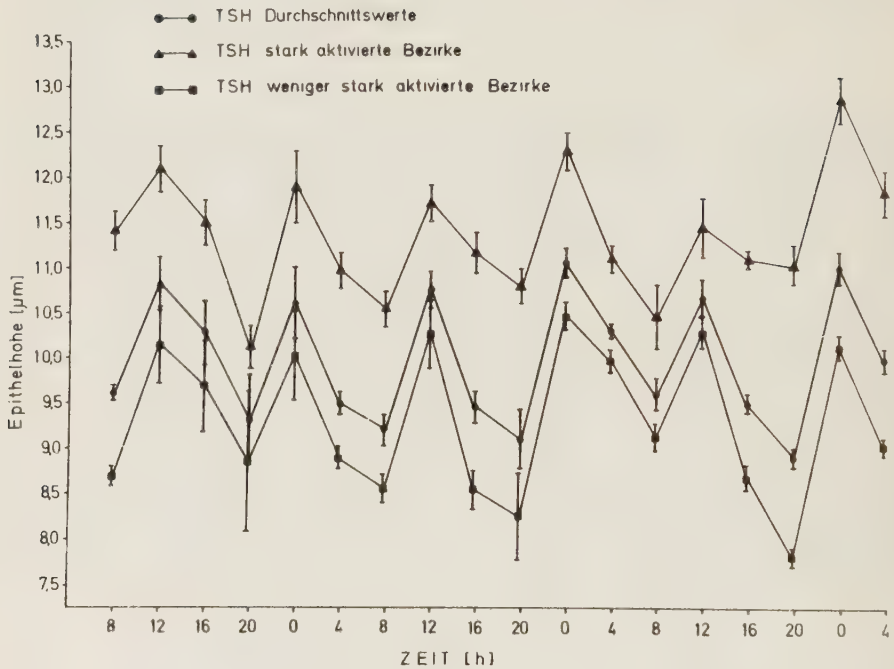
Zeitgruppenmittelwerte der mit TSH behandelten Tiere

Die Legende entspricht derjenigen der Tabelle 5 (Kontrolltiere).

Bemerkenswert ist die Homogenität der Tagesmittelwerte nach einheitlich dosierter Stimulation mit TSH.

Die durchschnittliche Epithelhöhe ist mit 9,98 μm um 0,9 μm höher als die der Kontrolltiere.

Abbildung 3:



In Abbildung 3 sind nur Werte dargestellt, die bei mit TSH behandelten Tieren gemessen wurden.

Die hohen Meßwerte (obere Kurve) wurden im Zentrum der Schilddrüse gemessen, die niedrigen Werte (untere Kurve) mehr an der Peripherie (siehe Abschnitt III.4.).

Mittelt man diese beiden Kurven entsprechend der Anzahl der gemachten Messungen wie 1:2, so erhält man die mittlere Kurve. Diese gibt die mittlere Epithelhöhe der mit TSH behandelten Tiere wieder.

Abbildung 4:

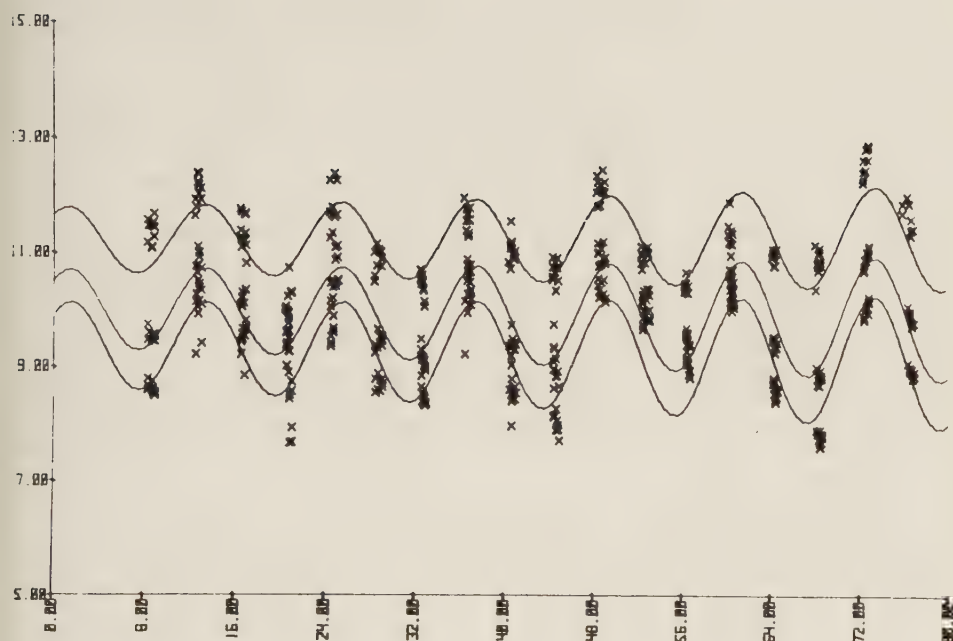


Abbildung 4 zeigt ebenso wie Abbildung 3 das Zustandekommen der "TSH-Durchschnittswerte".

Nach Anpassen der Kurven sieht man, daß nach Stimulation der circadiane Rhythmus der Epithelhöhenschwankungen in allen Aktivitätszonen der Schilddrüse der gleiche ist.

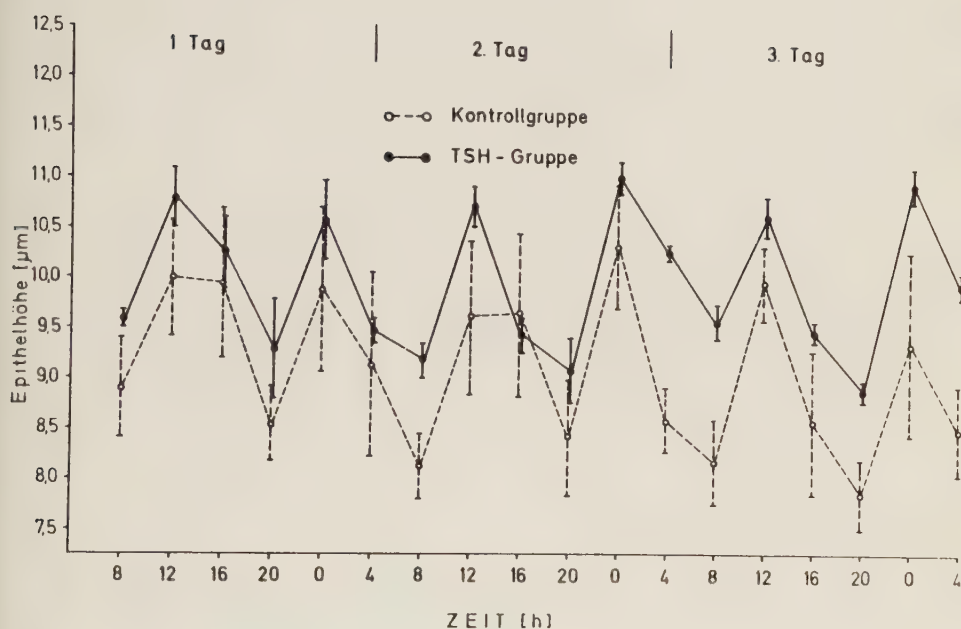
c. Gegenüberstellung Kontrolltiere - behandelte Tiere

Das Epithel der mit TSH behandelten Tiere ist durchschnittlich um $0,9 \mu\text{m}$ höher als das der Kontrollen (Tab. 5 und 7).

Die Zusammenfassung aller, bei den TSH-Tieren gewonnener Meßwerte ergibt eine Kurve, die auf um $0,9 \mu\text{m}$ höherem Niveau parallel zu derjenigen der Kontrolltiere verläuft (Abb. 5 und 6). Der Kurvenverlauf ist sinusförmig. Aus Abbildung 6 geht zusätzlich hervor, daß die Epithelhöhenmaxima und -minima zeitlich nicht genau mit den höchsten bzw. niedrigsten gemessenen Werten zusammenreffen.

Die mit dem Computer errechnete Verlaufskurve zeigt, daß die Maxima beider Tiergruppen zeitlich etwas nach und die Minima etwas vor den Tötungszeitpunkten zu liegen kommen.

Abbildung 5:



In Abbildung 5 werden die an den einzelnen Zeitpunkten gemessenen mittleren Epithelhöhen für Kontrolltiere und behandelte Tiere dargestellt.

Es findet sich für alle drei Tage ein etwa gleicher Verlauf (vgl. Abbildung 6).

Abbildung 6:

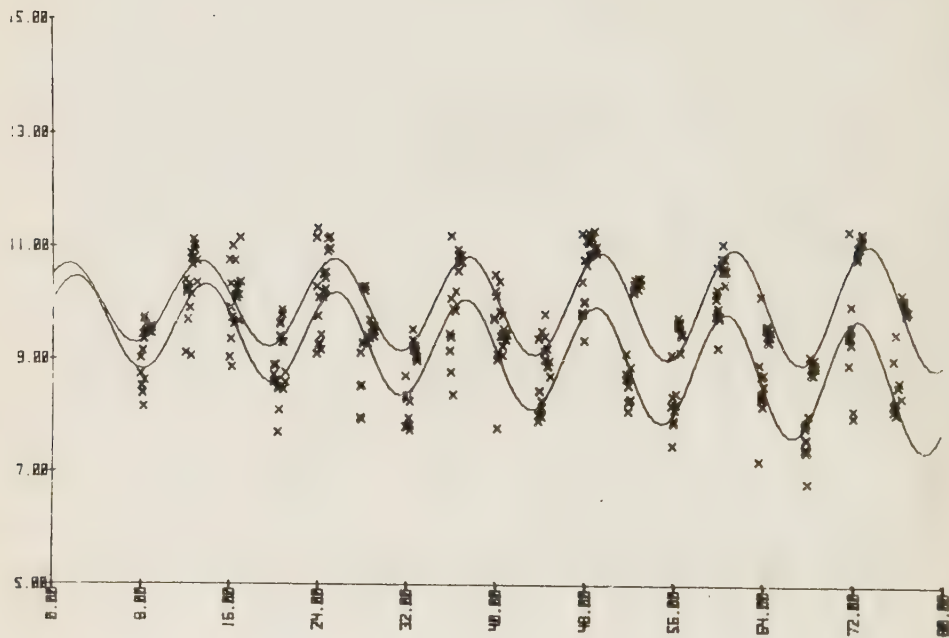


Abbildung 6 zeigt wie Abbildung 5 die Verlaufskurve der Epithelhöhe für Kontrollen und behandelte Tiere. Beide Kurven verlaufen sinusförmig und nahezu parallel.

V. DISKUSSION

1. Allgemeines

Zahlreiche exogene Faktoren sind beschrieben, die auf das morphologische Bild der Schilddrüse Einfluß nehmen können:

Hunger, Ernährung (SUERBAUM, 1949), Temperatur (MILLS, 1918; KUSCHINSKY, 1935; WATZKA, 1934, 1938, 1942), Licht, Strahlung (BERGFELD, 1930), Schreck, Psyche (EICKHOFF, 1965). Durch die Verwendung eines definierten Tierstammes gleichaltriger und gleichgeschlechtlicher Tiere und durch eine strenge "Standardisierung der Umweltbedingungen" (VON MAYERSBACH, 1967) konnte im vorliegenden Versuch eine optimale "Faktorenisolierung" (EICKHOFF, 1965) erreicht werden.

Die standardisierten Haltungsbedingungen der Tiere sowie die große Zahl der durchgeführten Messungen (siehe Abschnitt III, MATERIAL UND METHODE) ermöglichten die statistisch zu verifizierenden Ergebnisse.

Der Einsatz der elektronischen Datenverarbeitung ist bei biologischen Rhythmusversuchen wegen der Fülle der zu bewältigenden Daten unumgänglich. Die zeitliche Verschiebung der Maxima und Minima auf der errechneten Verlaufskurve zeigt, daß der Computer auch für die

optimale Interpretation der Ergebnisse unentbehrlich ist.

2. Schilddrüsen-gewicht

Die Erhöhung des Schilddrüsen-gewichtes von 19,3 auf durchschnittlich 26 mg nach Stimulation mit TSH ist vergleichbar mit den von anderen Autoren angegebenen Werten.

NEUMANN (1963) gibt die Relation Schilddrüsen-gewicht - Körpergewicht für ausgewachsene Wistar-Ratten mit 6,2 mg pro 100 g Körpergewicht an.

Die 17 Wochen alten, unbehandelten Tiere des Stammes Chbb:THOM(SPF) wiesen ein niedrigeres relatives Schilddrüsen-gewicht auf: ca. 5 mg pro 100 g Körpergewicht.

Nach Stimulation stieg das Gewicht auf ca. 6 mg pro 100 g Körpergewicht an.

3. Epithelhöhe

Obwohl NEUMANN (1963) und EICKHOFF (1965) ausführliche Untersuchungen über die Morphologie der Schilddrüse vorlegten, findet sich nirgends ein Hinweis, daß die

Tageszeit als beteiligter Faktor für den Funktionszustand des Organes berücksichtigt wurde.

STÖTZER (1975, 1976), der die Altersabhängigkeit der Morphokinetik der Schilddrüse nachweisen konnte, weist darauf hin, daß man alle Tiere zur gleichen Zeit (8.00 Uhr) getötet habe, um den Einfluß circadianer Schwankungen auszuschließen. Die von ihm angegebene Epithelhöhe für 17 Wochen alte, unbehandelte Ratten des gleichen Stammes ist gut vergleichbar mit den Werten derjenigen Tiere, die in diesem Versuch um 8.00 Uhr getötet wurden, liegt aber deutlich unter den um Mittag bzw. Mitternacht gefundenen Werten.

An diesem Beispiel wird deutlich, wie wichtig es ist, bei Versuchen, die das Endokrinium betreffen, das Vorhandensein circadianer Schwankungen zu berücksichtigen.

1975 nahmen ROMANOV und STEPANOVA bei 35 bis 40 Tage alten Albino-Ratten Epithelhöhenmessungen vor, um eventuelle Tagesschwankungen festzustellen.

Die Tiere für diesen Versuch wurden um 10.00 Uhr, 16.00 Uhr, 22.00 Uhr und um 4.00 Uhr getötet. Ein nennenswerter Rhythmus konnte nicht gefunden werden. Diese Ergebnisse widersprechen nicht den vorliegenden, denn auch hier sind zu den Zeitpunkten, an denen ROMANOV und STEPANOVA gemessen haben, kaum Unterschiede der

Epithelhöhe feststellbar. Außerdem waren die von ihnen gehaltenen Versuchstiere natürlichen Umweltbedingungen ausgesetzt, was die Ergebnisse solcher Rhythmusversuche nach Ansicht vieler Autoren (siehe oben) unzuverlässig macht.

TSH-Messungen im Serum von LEPPÄLUOTO, RANTA und TUOMISTO (1974) an männlichen Sprague-Dawley-Ratten ergaben unter streng standardisierten Bedingungen ein eindeutiges Maximum um 11.00 Uhr vormittags und eine weitere deutliche Erhöhung in der Nacht.

Diese gute zeitliche Übereinstimmung mit den histometrisch ermittelten Epithelhöhenmaxima bzw. -minima läßt den Schluß zu, daß die Schilddrüse möglicherweise rhythmisch von der Hypophyse stimuliert wird.

EICKHOFF und SCHÜMMELFEDER (1956) beschreiben die schnelle Reaktion der Schilddrüse auf intraperitoneale Gabe von TSH. Von ihren Beobachtungen an der lebenden Rattenschilddrüse berichten sie, man könne "das Höherwerden der Epithelzellen unmittelbar mit dem Auge am lebenden Organ verfolgen".

In der gleichen Arbeit wird festgestellt, daß nicht alle Follikel gleichzeitig und gleichmäßig arbeiten und auf Reize ansprechen. 1960 bestätigt ROOS diese Befunde.

PONSE (1951) unterscheidet drei Aktivitätszonen der normalen Schilddrüse:

1. inaktive Follikel, die ungleichmäßig reagieren (Peripherie),
2. mäßig aktive Follikel (mittlere Zone),
3. sehr aktive Follikel (zentrale Vesikel).

Die vorliegenden Ergebnisse beweisen, daß sowohl die peripheren, inaktiven wie auch die mäßig aktiven Follikel der mittleren Zone nicht nennenswert auf das stimulierende Hormon reagieren. In ihrer Reaktionsweise auf TSH unterscheiden sich Peripherie und mittlere - nach PONSE mäßig aktive - Zone nicht.

Vielmehr sind - und hier widersprechen die eigenen Ergebnisse den Angaben von PONSE - nur im Zentrum der Schilddrüse die Follikel wirklich "ansprechbar" für TSH.

4. Messung der Kerngrößen

An den gleichen Versuchstieren führte E. SCHANDUA (1978) Kernmessungen durch und stellte auch hier einen circadianen Rhythmus fest.

Für die Kontrolltiere konnte ein monophasischer circadianer Rhythmus gefunden werden, dessen Minima (5,2 μm) etwa um 8.00 Uhr, und dessen Maxima (5,33 μm) etwa um 20.00 Uhr liegen.

Die Kerne der mit TSH behandelten Epithelzellen waren mit 5,5 μm Durchmesser zwar signifikant ($p < 0,01$) größer als die der Kontrollen, es war jedoch kein Rhythmus feststellbar.

Zytoplasma und Zellkern bilden morphologisch und funktionell eine Einheit.

Nach den vorliegenden Ergebnissen unterliegen sie jedoch Biorhythmen von verschiedener Amplitude und Frequenz. Weiterhin bleibt der Rhythmus des Zytoplasmas nach TSH-Stimulation erhalten, während der des Kernes nicht mehr nachweisbar ist.

Die Beantwortung der Frage nach Biorhythmen der Epithelzelle und des Zellkernes der Rattenschilddrüse hat viele neue Fragen aufgeworfen.

LITERATURVERZEICHNIS

AGREN, W.G. und JORPES, O. (1931) zitiert bei
MAYERSBACH, H.v.:

Biochemisch faßbare Zirkadianschwankungen in Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1968)

ASCHOFF, J.:

Das circadiane System. Grundlagen der Tagesperiodik und ihrer Bedeutung für angewandte Physiologie und Klinik.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 79, 19-31 (1973)

AXELROD, J. (Bethesda):

Vortrag auf der 25. Nobelpreisträgertagung - IX. Tagung der Mediziner - Lindau, 23.-27. Juni 1975

Zit. aus Selecta 43, S. 3898, 27. Okt. 1975

BARGMANN, W.:

Die funktionelle Morphologie des endokrinen Regulationssystems.

In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII/1

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

BERGFELD, W.:

Der Einfluß des Tageslichtes auf die Rattenschilddrüse
mit Berücksichtigung des Grundumsatzes.

Endokrinologie 6, 269 (1930)

BOGUTH, W. und D. FRENZEL:

Interferenzmikroskopische Aktivitätsbestimmung der Ratten-
schilddrüse.

Histochemie 5, 135-140 (1965)

EGGERT (1938) zitiert bei

BARGMANN, W.:

Die funktionelle Morphologie des endokrinen Regulations-
systems.

In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII/1.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

EICKHOFF, W.:

Die Schilddrüse. Morphologie, Funktion und Klinik.

Johann Ambrosius Barth, München, 1965

EICKHOFF, W. und N. SCHÜMMELFEDER:

Fluoreszenzmikroskopische Beobachtungen an der lebenden
Rattenschilddrüse.

Virchows Arch. 328, 18 (1956)

GLIMSTEDT (1942) zitiert bei

NEUMANN, K.:

Die Morphokinetik der Schilddrüse.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1963

HALBERG, F.:

From aniatrotoxicosis and aniatrosepsis toward chronotherapy.

Introductory remarks to the 1974 Capri Symposium on: Timing
and Toxicity: The necessity for relating treatment to
bodily rhythms.

In: Chronobiological Aspects of Endocrinology.

Herausgegeben von der Medizinischen Abteilung der Hoechst
Aktiengesellschaft

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1974

HOLMGREN (1936) zitiert bei

MAYERSBACH, H.v.:

Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwankungen
in Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

HUFELAND, CH.W.:

Makrobiotik, oder die Kunst, sein Leben zu verlängern.

1796

KNAPPEN, F.:

Biomathematische Modelle und statistische Tests in der Chronobiologie.

EDV in Medizin und Biologie

(im Druck)

KUSCHINSKY, G.:

Über den Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Sekretion des thyreotropen Hormons.

Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 179, 726-737 (1935)

LEPPÄLUOTO, J., RANTA, T., TUOMISTO, J.:

Diurnal variation of serum immunoassayable Thyrotropin (TSH) concentration in the rat.

Acta physiol. scand. 90, 699-702 (1974)

LOHMANN, M.:

Possibilities and limitations of functional analysis of circadian rhythms.

Acta Biotheoretica XIX, 82-85 (1968)

MAYERSBACH, H. VON:

Biochemisch und histochemisch faßbare Zirkadianschwankungen in Organen standardisierter Versuchstiere.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 942-962 (1967)

MESSOW, C., MATTHIESEN, TH. und DYCKA, J.:

Vergleich histometrischer Parameter an Rattenschilddrüsen
nach Verabreichung von Methylthiouracil.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 1076-1079 (1973)

MILLS, C.A.:

Factors influencing thyroid activity.

Amer. J. Physiol. 46, 329-339 (1918)

NEUMANN, K.:

Die Morphokinetik der Schilddrüse.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1963

PONSE, K.:

L'histophysiologie thyroïdienne.

Ann. D'Endocrin. 12, 266-316 (1951)

REINBERG, A.:

Basic physiological rhythms.

Progress in Biometerology 1, 261-266 (1974)

ROMANOV, Y.A. and STEPANOVA, L.I.:

Diurnal rhythms of cell reproduction and of some morpho-
metric indices in the thyroid gland of young rats.

Sov. J. Dev. Biol. 5, 127-133 (1975)

ROOS, B.:

Die submikroskopische Struktur der Rattenschilddrüse.

Ihre Beeinflussung durch hohe Dosen von thyreotropem Hormon.

Path. Microbiol. 23, 129-157 (1960)

SAWASAKI (1955) zitiert bei

BARGMANN, W.:

Die funktionelle Morphologie des endokrinen Regulations-
systems.

In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII/1. ^e

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

SCHANDUA, E.:

Circadiane Schwankungen der Kerngröße in der Epithelzelle

der Rattenschilddrüse unter Kontrollbedingungen und nach

Stimulation mit TSH. Karyometrische Untersuchungen.

Inauguraldisertation

Mainz, 1978

SNEDECOR, G.W. und W.G. COCHRAN:

Statistical methods.

The Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A.,

6th Edition, 1967

STÖTZER, H.:

Altersabhängige Veränderungen der Rattenschilddrüse nach T3, MTU und TSH. Lichtmikroskopische und histometrische Untersuchungen.

Verhdlg. Dtsch. Ges. Path., 59. Tagung, 405-409, 1975

STÖTZER, H.:

Altersabhängige Morphokinetik der Schilddrüse. Histochemische, morphometrische, lichtmikroskopische und funktionelle Untersuchungen.

Veröffentlichungen aus der Pathologie, Heft 101

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1976

SUERBAUM, P.:

Über die schilddrüsenprägenden Faktoren des Hungers und der einseitigen Kost beim Stallkaninchen.

Inauguraldissertation

Münster, 1949

VIGNERI, R. und R. D'AGATA:

A study on the possible presence of a thyrotropin serum rhythmicity in man.

Chronobiologie, 94-97.

Herausgeber: SCHEVING, L.E., HALBERG, F. und J.E. PAULY,

Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Igaku Shoin Ltd.,

Tokio

WATZKA, M.:

Physiologische Veränderungen der Schilddrüse.

Z. mikrosk.-anat. Forsch. 36, 67-86 (1934)

WATZKA, M.:

Schilddrüsenveränderungen unter Temperatureinflüssen.

Forsch. u. Fortschr. 14, 94-96 (1938)

WATZKA, M.:

Kapillarhyperämie und Epithelabschilferung an der Schilddrüse Erfrorener.

Z. mikrosk.-anat. Forsch. 51, 73-86 (1942)

WENZEL, S.:

Lebensphasen und damit zusammenhängende Daten für 10 Versuchstierarten.

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doctor Medicinae Veterinariae durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Hannover, 1971

WIDDOWSON und KENNEDY: (1962)

Zit. bei WENZEL, S.:

Lebensphasen und damit zusammenhängende Daten für 10 Versuchstierarten.

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doctor
Medicinae Veterinariae durch die Tierärztliche Hochschule
Hannover

Hannover, 1971

WEEKE, J.:

Circadian variation of the serum thyrotropin level in
normal subjects.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 31, 337-342 (1973)

WEEKE, J. und A. WEEKE:

Disturbet circadian variation of serum thyrotropin in
patients with endogenous depression.

Acta Endocr. (Kbh) 199, 166 (1975)

LEBENS LAUF

Als Sohn des Arztes Dr. med. Günter Stehle und seiner Ehefrau Johanna, geb. Gonter, wurde ich am 9. September 1950 in Worms geboren. Meine Kindheit und Jugend verbrachte ich in Alsheim, einem Ort im Landkreis Alzey-Worms, in dem mein Vater als Arzt für Allgemeinmedizin niedergelassen ist.

Nach dem Besuch der Volksschule in Alsheim von 1956 bis 1960 ging ich von 1960 bis 1970 auf das Staatl. Altspr. Gymnasium in Worms, wo ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

In der Zeit von Oktober 1970 bis Juli 1971 leistete ich meinen Wehrdienst in der Luftwaffe ab, wo ich eine Ausbildung zum Sanitäter absolvierte und entsprechend eingesetzt war.

Das Medizinstudium nahm ich zum Wintersemester 1971/72 in Mainz auf, wo ich auch bis zum Staatsexamen im Sommersemester 1977 studierte.

Ich beabsichtige eine Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin zu machen.

Ulrich Stehle

Für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche danke ich an dieser Stelle den beteiligten Mitarbeitern der Firma C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim sehr herzlich.

Mein besonderer Dank gilt Frl. Ute Pietzonka, die durch ihre kameradschaftliche, über das übliche Maß hinausgehende Mithilfe wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat.

